

ヒスタミン神経系と痛みの受容: ノックアウトマウスを用いたH1受容体の役割

著者	IZADI MOBARAKEH JALAL
号	1760
発行年	2001
URL	http://hdl.handle.net/10097/22146

氏 名（本籍）
イザディ モバラケ ジャラル
IZADI MOBARAKEH JALAL

学 位 の 種 類
博 士（医 学）

学 位 記 番 号
医 博 第 1760 号

学位授与年月日
平成 13 年 3 月 26 日

学位授与の条件
学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻
東北大学大学院医学系研究科
（博士課程）外科学系専攻

学 位 論 文 題 目
Histaminergic Neurons and Pain Perception :
Role of histamine H1 receptor in pain percep-
tion studied by receptor gene knockout mice
（ヒスタミン神経系と痛みの受容：ノックアウト
マウスを用いた H1 受容体の役割）

（主 査）

論文審査委員
教授 橋 本 保 彦 教授 谷 内 一 彦

教授 糸 山 泰 人 教授 山 室 章

論文内容要旨

研究目的

本研究の目的は、ヒスタミン H1 受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いてヒスタミン・システムを介する痛み受容メカニズムを明らかにすることである。またモルヒネの鎮痛効果におけるヒスタミン H1 受容体の役割についても、遺伝子ノックアウトマウスを用いて明らかにすることを試みた。遺伝子ノックアウトマウスはその特異性に優れており、古典的な薬理学的手法を用いて得られてきた今までのデータを再検証することを目的とした。

研究方法

ヒスタミン H1 受容体遺伝子ノックアウトマウス (−/−), 野生型 (+/+), ヘテロ型 (+/−) を繁殖させて実験をおこなった。用いたマウスの体重は 22–28 g で、遺伝子型を PCR にて確認した。また抗ヒスタミン薬を用いた薬理実験では、ICR マウスを購入し実験に用いた。用いた痛み刺激は、温度、機械、化学的刺激の 3 種類で、行動薬学的解析をおこなった。

研究結果

ヒスタミン H1 受容体遺伝子ノックアウトマウスは、野生型と比較して、3 種類の痛み刺激に対して有意に弱い反応を示した。ヘテロ型は多くの場合中間型の反応を示した。モルヒネの鎮痛効果はノックアウトマウス (−/−) で野生型より有意に強かった。H1 受容体遮断による鎮痛効果は抗ヒスタミン薬でも認められ、モルヒネの鎮痛効果増強作用も抗ヒスタミン薬で確認された。

結論

本研究からヒスタミンは H1 受容体を介して痛みの受容を変容させることが明確となった。H1 受容体の賦活は痛みの受容を亢進させ、H1 受容体の遮断は鎮痛効果を持っている。また H1 受容体遮断はモルヒネの鎮痛効果を著しく増強させる。臨床において、モルヒネと抗ヒスタミン薬の併用に対して理論的な裏付けを与えることができた。

研究の意義・独創的な点

ヒスタミンは痒みに関係するが、痛みの受容にも影響すると言われている。しかし、いままで明確な証拠はなかった。またモルヒネはヒスタミンを遊離させる代表的な化合物であり、モルヒ

ネの鎮痛効果に影響を与えていることが推測された。本研究の意義は、ヒスタミン H1 受容体の作用を、モルヒネの鎮痛作用を含めて遺伝子ノックアウトマウスを用いて明らかにした所にある。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究の目的は、ヒスタミン H1 受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いてヒスタミン・システムを介する痛み受容メカニズムを明らかにすることである。また、モルヒネの鎮痛効果に対するヒスタミン H1 受容体の役割も、遺伝子ノックアウトマウスを用いて明らかにすることを試みた。遺伝子ノックアウトマウスはその特異性に優れており、古典的な薬理学的手法を用いて得られてきた今までの成績を再検証することも試みた。研究対象は、ヒスタミン H1 受容体遺伝子ノックアウトマウス (−/−)、野生型 (+/+), ヘテロ型 (+/−) で、これらを繁殖させて実験を行った。用いたマウスの体重は22–28 g で、遺伝子型を PCR にて確認した。また抗ヒスタミン薬を用いた薬理実験では、ICR マウスを購入し実験に用いた。用いた痛み刺激は、温度 (ホット・プレート, 50–52°C), 機械 (テイル・プレッシャーテスト), 化学的 (フォルマリン, カプサイシンテスト) 刺激の 3 種類で、行動薬理学的解析を行った。

ヒスタミン H1 受容体遺伝子ノックアウトマウスは、野生型と比較して、3 種類の痛み刺激に対して有意に弱い反応を示した。ヘテロ型は多くの場合中間型の反応を示した。モルヒネの鎮痛効果はノックアウトマウス (−/−) で野生型より有意に強かった。H1 受容体遮断による鎮痛効果は抗ヒスタミン薬でも認められ、モルヒネの鎮痛効果増強作用も抗ヒスタミン薬で確認された。本研究から、ヒスタミン H1 受容体を介して痛みの受容を変容させることが明確となった。H1 受容体の賦活は痛みの受容を亢進させ、H1 受容体の遮断は鎮痛効果を持っている。また、H1 受容体遮断はモルヒネの鎮痛効果を著しく増強させる。臨床において、モルヒネと抗ヒスタミン薬の併用に対して理論的な裏付けを与えることができた。

ヒスタミンは痒みに関係するが、痛みの受容にも影響すると言われている。しかし、いままで明確な証拠はなかった。また、モルヒネはヒスタミンを遊離させる代表的な化合物であり、モルヒネの鎮痛効果に影響を与えていることが推測された。本研究の意義は、ヒスタミン H1 受容体の作用を、モルヒネの鎮痛作用を含めて遺伝子ノックアウトマウスを用いて明らかにしたところにあり、学位授与に値する論文である。